

UNENAIKAISEN IHOHIILIDIOKSIDIOSAPAINEN VAIKUTUS UNEN LAATUUN

Matti Vanhala
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen Yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Keuhkosairausoppi
Syyskuu 2013

TAMPEREEN YLIOPISTO
Lääketieteen yksikkö
Keuhkosairausoppi

VANHALA, MATTI: UNENAIKAISEN IHOHIILIDIOKSIDIOSAPAINEN VAIKUTUS UNEN
LAATUUN

Syventävien opintojen opinnäytetyö, 25 sivua, 1 liitesivu
Ohjaaja: professori Olli Polo
Syyskuu 2013

Avainsanat: ihohiilidioksidi, unen laatu, autonominen hermosto, polysomnografia, uni, unen havaitsemishäiriö, sleep misperception

TIIVISTELMÄ

Unitila määritellään perinteisesti unenaikaisen aivosähkökäyrän (EEG) perusteella. On kuitenkin tilanteita jossa EEG-perustainen uni ja nukkujan subjektiivinen kokemus unesta eroavat merkittävästi. Oire tunnetaan kirjallisuudessa unen havaitsemishäiriönä (Sleep misperception).

Unelle on tyypillistä vähäisempi sympaattinen aktiivisuus, jolloin syketaajuus laskee sekä hengitystiheys ja minuuttiventilaatio pienenevät. Myös ihon pienet verisuonet laajenevat mikä voidaan havaita ihon läpi diffundoituvan hiilidioksidipitoisuuden kohoamisena. Aikaisemmissa tutkimuksissa on saatu näyttöä metabolisen yliaktiivisuuden vaikutuksista unen havaitsemishäiriön syntyyn. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää hiilidioksidipitoisuuden ja sympatovagaalisen tasapainon välistä yhteyttä ja sen merkitystä unen subjektiiviseen kokemukseen.

Tutkimukseen rekrytoitiin kuusi tervettä, 18-35-vuotiasta mieshenkilöä. Koehenkilöt nukkuivat kolme yötä unilaboratoriossa, jossa heidän untaan tutkittiin laajan unipolygrafian avulla. Ensimmäinen yö oli totuttelua nukkumiseen laboratorio-olosuhteissa. Jälkimmäisistä kahdesta yöstä satunnaistetusti joko ensimmäisenä tai toisena yönä koehenkilöiden systeemistä hiilidioksidipitoisuutta pyrittiin alentamaan kaksoispaineventilaatiolla ensimmäisen syvän unen jakson (S3/S4) aikana.

Hiilidioksidipitoisuuden lasku onnistui kolmella kuudesta koehenkilöstä ilman merkittävää muutosta EEG:n perusteella määritellyssä unitilassa. Tutkimuksen perusteella pelkällä ihohiilidioksidipitoisuuden laskulla ei näyttäisi olevan vaikutusta autonomisen hermoston toimintaan tai unen havaitsemishäiriön syntyyn.

SISÄLLYS

1	Johdanto	1
2	Taustaa	3
2.1	Uni ja univaiheet	3
2.1.1	Autonomisen hermoston toiminta unen aikana	4
2.1.2	Unettomuus ja unen subjektiivinen kokemus	4
2.2	Hengityksen säätely	6
2.2.1	Hengityshäiriöiden hoito.....	6
2.2.2	Transkutaaninen ihohiilidioksidimittaus	7
3	Tutkimusmenetelmät	10
3.1	Tutkimusaineisto.....	10
3.2	Mittausmenetelmät	11
3.2.1	Kyselykaavakkeet	11
3.2.2	Mittauslaitteisto	12
3.3	Datan analysointi	13
4	Tulokset	14
5	Pohdinta.....	20
	Lähteet.....	23

1 JOHDANTO

Unelle on tyypillistä lihastonuksen väheneminen, aivosähkökäyrän hidastuminen ja tajunnantason lasku. Autonomisen hermoston osalta sympaattinen aktiivisuus (tonus) vähenee ja parasympaattinen tonus muuttuu vallitsevaksi tilaksi. Autonomisen hermoston toiminnan muutosten myötä verisuonet laajenevat, minuuttiventilaatio vähenee, valtimoveren hiilidioksidipitoisuus nousee ja verenpaine sekä sydämen syketaso laskevat. Vaikka autonomisen hermoston toimintojen muutokset saattaisivat kuvata paremmin unitilaa, on muutosten mittaaminen ollut vaikeaa ja siksi unitila perinteisesti määritellään aivosähkökäyrän (EEG) ja lihastonuksen perusteella.

Unen subjektiivinen kokemus ei aina vastaa normaalein unirekisteröinnein (unipolygrafia) määriteltä unta (Parrino ym. 2009). Ihminen saattaa kokea olleensa valvella, vaikka unijakson aikana unipolygrafiakäyrä näyttää hänen nukkuneen. Kyseistä tilaa kutsutaan unen havaitsemishäiriöksi (Sleep state misperception, SSM). Määritelmän mukaisesti SSM:stä kärsivät arvioivat nukahtamiseen kuluneen ajan pitemmäksi tai nukkumisajan huomattavasti lyhyemmäksi kuin mitä perinteisen unipolygrafiaturkimuksen avulla voidaan luotettavasti todeta (Bonnet ja Arand 1997, Parrino ym. 2009).

Autonomisen hermoston toimintaa on perinteisesti mitattu sydämen sykevariaatioanalyysin (Heart rate variability, HRV) avulla. Ihohiilidioksidimittauksessa hiilidioksidipitoisuus tyypillisesti nousee nukahtamisvaiheessa ja laskee yöllisten heräämisten ja aamuhäämisen yhteydessä. Tämän voidaan ajatella johtuvan ainakin osittain muutoksista autonomisen hermoston toiminnassa; nukahdettaessa ihon pintaverisuonet laajenevat sympaattisen aktivaation vähetessä (Boron ja Boulpaep cop. 2009). Ihohiilidioksidipitoisuus ei kuitenkaan aina käy yksiin perinteisen aivosähkökäyräperusteisen unirekisteröinnin kanssa. Ihohiilidioksidimittausmenetelmästä saatujen alustavien kokemusten perusteella potilaan subjektiivinen unikokemus näyttäisi paremmin korreloivan unenaikaisen ihohiilidioksidipitoisuuden kanssa.

Unenaikaiseen ihohiilidioksiditasoon voisi olla mahdollista vaikuttaa kaksoispaineventilaation avulla ilman että nukkuja havahtuu. Nostamalla laitteen antamaa painetukea, tavoitteellista minuuttiventilaatiota tai hengitysrytmiä saataisiin aikaan tilanne, jossa nukkuja koneen tukemana hengittää yli kehon fysiologisen tarpeen jolloin kehon hiilidioksidipitoisuus laskee.

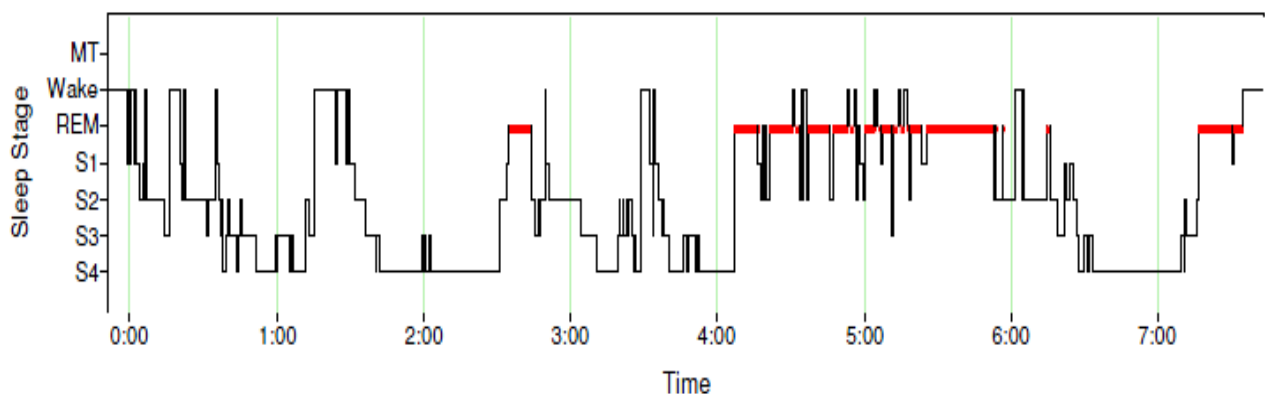
Tutkimuksen ensimmäisenä hypoteesina on, että servoventilaatiolla voidaan vaikuttaa kehon hiilidioksiditasoon unen aikana ilman että nukkuja havahtuu. Keinotekoisesti lasketun ihohiilidioksiditason vaikutuksia autonomisen hermoston toimintaan ja unen subjektiiviseen kokemukseen pyritään sen jälkeen arvioimaan. Toisen tutkimushypoteesin mukaan kehon hiilidioksiditason laskeminen näkyisi HRV-analyysin perusteella määriteltävässä autonomisen hermoston tilassa. Kolmannen tutkimushypoteesin mukaan kehon hiilidioksiditasolla olisi vaikutusta nukkujan subjektiiviseen unen kokemukseen ja siten unen havaitsemishäiriön (SSM) syntyyn.

2 TAUSTAA

2.1 Uni ja univaiheet

Uni voidaan EEG-rekisteröinnin perusteella jakaa kahteen päävaiheeseen: hidasaaltouneen eli nREM-uneen ja vilkeuneen eli REM-uneen (Rapid eye movement). Tyypillisesti hidasaaltouni jaetaan vielä neljään eri vaiheeseen (S1-S4) pääasiassa aivosähkökäyrän aaltojen taajuuden ja amplitudin perusteella.

Vireässä valvetilassa silmien ollessa auki aivosähkökäyrä (EEG) on määritelmällisesti beta-aktiivista eli korkeataajuisista (15-60Hz) ja matala-amplitudista ($\sim 30 \mu V$). Silmien ollessa kiinni betatoiminta korvautuu hitaammalla alfatoiminnalla (8-13 Hz) jonka amplitudi on keskimäärin $50 \mu V$.



Kuva 1: Aivosähkökäyrän perusteella muodostettu hypnogrammi (Tutkimukseen osallistunut terve vapaaehtoinen henkilö. Klo 01:15 koehenkilö herätettiin haastattelua varten).

Kun ihminen vaipuu hidasaaltouneen ensimmäiseen, kevyen unen vaiheeseen S1, aivosähkökäyrän taajuus laskee 4-8 Hz ja amplitudi kasvaa $50-100 \mu V$. S2-vaiheessa EEG:ssä ilmenee unisukkuloita jotka ovat taajuudeltaan 10-12Hz ja amplitudiltaan $50-150 \mu V$ olevia, jaksoittain toistuvia oskillaatioita. Hidasaaltouneen kolmannessa vaiheessa aivosähkökäyrän taajuus pienenee edelleen 2-4 Hz ($100-150 \mu V$) ja unisukkuloiden esiintyvyys vähenee. Unen neljännessä ja syvimässä vaiheessa EEG:ssä nähdään matalataajuisia ja korkea-amplitudisia delta-aaltoja (0,5-2 Hz, $100-200 \mu V$). Hidasaaltouneen kolmas ja neljäs vaihe voidaan erottaa toisistaan delta-aaltojen

määrän perusteella. S3-unen aikana delta-aaltoja on 20-50 prosenttia uniepokista (30 sekuntia) ja S4-unen ajan yli 50 prosenttia. Vähemmän kuin 20 prosenttia delta-aaltoja sisältävä epokki luokitellaan S2-uneksi.

Syvän unen vaiheen jälkeen ihminen siirtyy nukkuessaan REM-vaiheeseen jolloin aivosähkökäyrä muistuttaa huomattavan paljon hereillä olevan ihmisen aivosähkökäyrää. Tälle vaiheelle on myös tyypillistä silmien periodinen liikehdintä, lihastonuksen väheneminen ja unien näkeminen. REM-vaiheen jälkeen voi seurata lyhyt jakso valvetta jota nukkuja ei usein normaalisti havaitse. Usein tätä seuraa nREM-unta ennen seuraavaa REM-jaksoa. Tämä kierto toistuu useita kertoja yön aikana siten että REM-unen suhteellinen osuus kasvaa aamuyötä kohti mentäessä.

2.1.1 Autonomisen hermoston toiminta unen aikana

Autonominen hermosto jakautuu sympaattiseen ja parasympaattiseen hermostoon joista tietyllä ajan hetkellä toinen on aktiivisempi ja määrää elimestä ja kehonosasta riippuvan vasteen. Esimerkiksi sydämessä sympaattisen hermoston aktivaatio näkyy sydänlihaksen voimakkaampana supistuksena ja tiheämpänä syketaajuutena. Parasympaattisen hermoston aktivaatio näkyy esimerkiksi sydämen toiminnassa alhaisempana syketaajuutena.

Syvän unen vaiheelle on tyypillistä voimakkaampi parasympaattinen eli vagoaalinen aktiivisuus. Syketaajuuden laskun lisäksi tämä näkyy ihon pintaverenkierron muutoksina joka voidaan havaita ihohiilidioksidipitoisuuden lisääntymisenä. Unen REM-vaiheen lähestyessä ja sen aikana sympaattinen aktiivisuus voi lisääntyä hieman.

Autonomisen hermoston tilasta voidaan saada tietoa tutkimalla sydämen syketaajuuden muutoksia (Heart rate variability, HRV). Spektrianalyysillä saadut syketaajuuden muutokset voidaan jakaa taajuuden perusteella kolmeen eri luokkaan (Ultra low-, low- ja high) joista yleensä käytetään vain matalaa (LF, low frequency, 0,04-0,15 Hz) ja korkeaa (HF, high frequency, 0,15-0,4 Hz). Matalataajuuden vaihtelun (LF) voidaan katsoa olevan seurausta sekä sympaattisen- että parasympaattisen hermoston aktivaatiosta kun taas parasympaattisen hermoston aktivaatio nähdään korkeataajuisten muutosten (HF) lisääntymisenä. Usein sympaattisen aktiivisuuden parametrina käytetään joko suhdetta LF / HF tai $LF / (LF + HF)$.

2.1.2 Unettomuus ja unen subjektiivinen kokemus

Unettomuus on määritelmällisesti tila, jossa joko nukahtaminen on vaikeutunut, uni on pinnallista ja yön aikana on toistuvia heräämisiä sekä herääminen on aikaistunut. Unettomuus voi olla ensijaista jolloin mitään spesifistä syytä unettomuudelle ei ole erotettavissa. Toissijainen unettomuus taas on

usein seurausta jostakin ulkoisesta tekijästä. Näitä voivat olla mm. liiallinen fyysinen rasitus ennen nukkumaanmenoa, stressi tai masennus.

Lyhytaikaisesta unettomuudesta kärsii jopa 50% prosenttia väestöstä (Hyyppä ja Kronholm 1998). Pitkään jatkuva unettomuus taas vaivaa 10 % ihmisistä (Partanen ja Cheour 2006). Krooninen unettomuus on elämänlaatua merkittävästi heikentävä tekijä ja se altistaa mm. masennukselle, tyypin II diabetekselle sekä sydän- ja verisuonisairauksille (Daroff ja Bradley cop. 2012).

Normaali yöuni sisältää useita jaksoja joiden aikana henkilö on EEG:n perusteella valvetilassa. Nukkuja ei kuitenkaan välttämättä koe näitä jaksoja valveeksi. Yleensä nukkujan subjektiivinen kokemus unesta ja unenaikainen EEG vastaavat hyvin toisiaan. Joissain tapauksissa nukkuja voi kokea olleensa valveilla vaikka EEG:n perusteella univaiheet olisivat olleet normaaleja. Kyseistä tilaa nimitetään unen havaitsemishäiriöksi (Sleep state misperception, SSM). Kirjallisuudessa tätä unettomuuden muotoa on nimitetty myös mm. subjektiiviseksi unettomuudeksi ilman objektiivisia havaintoja (Subjective insomnia without objective findings) tai paradoksaaliseksi unettomuudeksi (Paradoxal insomnia).

Edellä mainittu jaottelu on ristiriitainen, sillä asiantuntijoiden mielipiteet unihäiriön taustatekijöistä ja luonteesta eroavat (Edinger ja Krystal 2003). Kansainvälinen unihäiriöluokitus (International Classification of Sleep Disorders) määrittelee paradoksaalisen unettomuuden (SSM) unettomuuden alalajiksi (American Academy of Sleep Medicine 2001). Amerikan Psykiatrien Liiton DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ei kuitenkaan tunnusta unen havaitsemishäiriötä erilliseksi unettomuuden muodoksi (Fernandez-Mendoza ym. 2011).

S1-unta ei useinkaan tunnisteta uneksi ja osa nukkujista kykenee esimerkiksi painamaan nappia äänimerkin kuultuaan vielä S2-unen aikana (Kaartinen ja Polo 2003). Tutkimuksien mukaan REM-unen aikaiset heräämiset havaitaan useammin valveeksi kuin nREM-unen aikaiset (Anch ym. 1982, Campbell ja Webb 1981); unen havaitseminen on siis riippuvainen unen vaiheesta.

Osatekijänä unen havaitsemishäiriön synnyssä voivat olla nukkujan tavanomaista huonompi stressinhallintakyky tai subjektiivinen ennakkokäsitys tulevan unen laadusta esimerkiksi aikaisemman unettomuuden takia (Fernandez-Mendoza ym. 2011). Unettomuudesta kärsivät arvioivat EEG:n perusteella todetusta S2- ja REM-unesta herättämisen jälkeen olleensa valvetilassa huomattavasti normaalinukkuja useammin (Mercer ym. 2002). Yhteistä sekä tavanomaisesta unettomuudesta että SSM:stä kärsivillä on kuitenkin korkeampi fysiologinen aktiivisuus ja vilkkaampi aineenvaihdunta joka näkyy mm. korkeampana unenaikaisena hapenkulutuksena (Bonnet ja Arand 1997). Tämä viittaisi siihen että unen havaitsemishäiriö voisi

liittyä sympaattisen hermoston toimintaan. Aikaisempia tutkimuksia aiheeseen liittyen ei kuitenkaan ole löydetävissä.

2.2 Hengityksen säätely

Hengityksen sentraalinen säätely tapahtuu aivosillan ja ydinjatkeen hengityskeskuksissa. Aivosillan pneumotaksinen ja apneustinen keskus koordinoivat transitiota sisään- ja uloshengityksen välillä ja lähettävät joko eksitatorisia tai inhibitorisia signaaleja ydinjatkeen hengityskeskuksiin jotka säätelevät sisään- ja uloshengityksen mekaniikkaa ja ajoitusta.

Hengityskeskukset saavat tietoa kehon kemoreseptoreilta jotka reagoivat muutoksiin CO_2 ja H^+ -ionipitoisuuksissa. Nämä ovat sijoittuneet sekä sentraalisesti (ydinjatkeen ventrolateraali-pinnalla) sekä perifeerisesti (aortan kaari ja karotisvaltimoiden keräset). Sentraaliset kemoreseptorit reagoivat voimakkaimmin likvorin pH-muutoksiin kun taas perifeeriset kemoreseptorit eli karotiskeräset reagoivat sekä pH:n että CO_2 -osapaineen muutoksiin. Karotiskeräset lähettävät hermoimpulsseja myös silloin kun hapen osapaine valtimoveressä laskee alle n. 13 kPa (100 mmHg) (Boron ja Boulpaep cop. 2009).

Hengityskeskukset saavat myös tietoa keuhkojen parenkymikudoksen mekanoreseptoreilta. Sisäänhengityksen loppuvaiheessa nämä reseptorit reagoivat keuhkojen parenkymin venytykselle ja lähettävät hermoimpulsseja ydinjatkeen pneumotaksiselle keskukselle. Tämän seurauksena pneumotaksinen keskus aktivoituu ja lähettää inhibitorisia signaaleja ydinjatkeen sisäänhengityskeskukseen. (Boron ja Boulpaep cop. 2009)

Tahdonalaisen säätelyn lisäksi hengitystä säädellään myös autonomisesti. Hengityskeskuksiin saapuu hermoyhteyksiä limbisestä järjestelmästä ja hypotalamuksesta jolloin esim. voimakkaat tunnetilat voivat vaikuttaa hengityksen voimakkuuteen ja rytmiin (esim. hyperventilaatio). Nukkuessa hengityksen tietoinen kontrollointi vaimenee. Unen aikana tärkein hengitystä säätelevä tekijä on veren hiilidioksidiosapaine.

2.2.1 Unenaikaiset hengityshäiriöt ja niiden hoito

Hengityksen säätelyn merkitys korostuu unen aikana ja sen häiriöt ilmenevät moninaisina sairaustiloina. Yleisin unenaikaisen hengityshäiriön muoto on obstruktiivinen uniapnea jolla tarkoitetaan toistuvasti ilmeneviä, vähintään kymmenen sekunnin mittaisia hengityskatkoja unen aikana (Käypä hoito 2010). Unen aikana lihastonius laskee jolloin ylähengitystiet voivat ahtautua tai tukkeutua kokonaan. Obstruktio ilmenee erityisesti henkilöillä joilla ylähengitystiet ovat

synnynnäisesti ahtaat tai rasvakudoksen määrä on runsas. Ahtauma ilmenee äänekkäänä kuorsauksena ja pidemmälle edenneessä uniapneassa ylähengitystiet sulkeutuvat jolloin ilmvirta lakkaa, veren happisaturaatio laskee ja hiilidioksidipitoisuus nousee. Tämä johtaa heräämiseen ja lihastonuksen nousuun jolloin hengitystiet aukeavat. Uniapneassa normaalin, ultradiaanisen rytmien ylläpito vaikeutuu ja unen rakenne pirstoutuu. Tämä ilmenee voimakkaana päiväaikaisena väsymyksenä, muistihäiriöinä ja keskittymiskyvyn alentumisena.

Obstruktiivisen uniapnean on havaittu lisäävän sydän- ja verisuonitautien, aivoinfarktin ja hypertension riskiä. On arveltu, että vähintään 4% aikuisista miehistä ja 2% premenopausaalisista naisista sairastaa uniapneaa ja yleisintä se on 40-65-vuotiaiden keskuudessa. (Käypä hoito 2010)

Obstruktiivisen uniapnea yleisin hoitomuoto on CPAP-laitteella annettava ylipainehoito (Käypä hoito 2010). Tällä pyritään nostamaan potilaan hengitysteissä vallitsevaa painetasoa jolloin obstruktio estyy. Onnistuneen CPAP-hoidon on havaittu merkittävästi parantavan uniapneaa sairastavan potilaan elämänlaatua ja alentavan uniapnean liitännäissairauksien riskiä (Jilek ym. 2011).

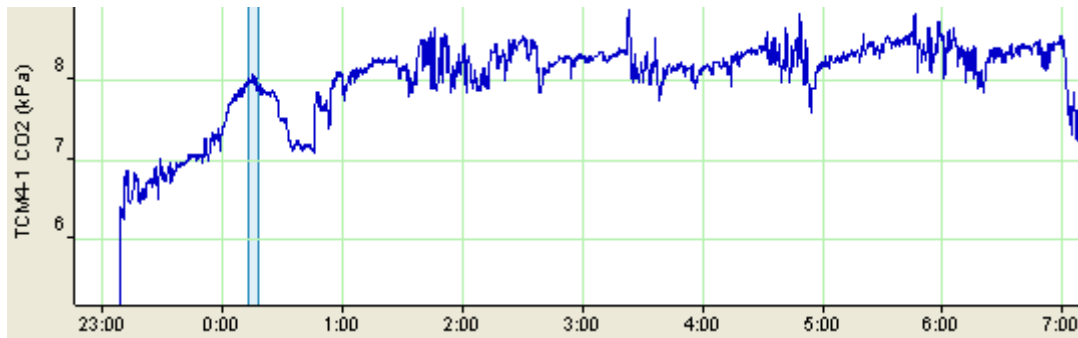
Vaihtoehtoinen hoitomuoto uniapneaan on kaksoispaineventilaatio jossa ylähengitysteiden painetukea säädetään hengityksen vaiheen mukaan. Kaksoispaineventilaatiossa hengitysteihin syötetään nk. peruspaine EPAP (expiratory positive airway pressure) joka vallitsee uloshengityksessä. Tällä voidaan estää keuhkorakkuloiden liian aikainen sulkeutuminen esim. keuhkohtaumataudin yhteydessä. Sen lisäksi sisäänhengitysvaiheessa annettava lisäpainetuki IPAP (inspiratory positive airway pressure) helpottaa ilman siirtymistä keuhkoihin.

Kaksoispaineventilaatiota voidaan käyttää keuhkohtaumataudin hoidossa sen hyperkapniaa vähentävän ominaisuuden ansiosta (Saaresranta ym. 2011). Muita käyttöaiheita ovat mm. lihasdystrofiat, ALS tai polion jälkitila, jotka aiheuttavat hengityslihasten rappeuman kautta hengitysvajasta (Saaresranta ym. 2011).

2.2.2 Transkutaaninen ihohiilidioksidimittaus

Hiilidioksidin transkutaanisella mittauksella tarkoitetaan veren hiilidioksidipitoisuuden arviointia mittaamalla ihon läpi diffundoituvan hiilidioksidin määrää. Mittauksessa iholle asennetaan elektrodi joka lämmittää sen alla olevan ihokerroksen 42-44 asteeseen. Tällöin ihonalaiset verisuonet laajenevat ja ihon läpi siirtyvän hiilidioksidin määrä kasvaa. Hiilidioksidimittaus perustuu ihon läpi diffundoituvan hiilidioksidin aiheuttamaan anturin elektrolyyttikerroksen pH:n muutokseen.

Transkutaanisesti mitatut CO₂-arvot ovat kuitenkin hieman korkeampia kuin suoraan valtimoverenkierrosta mitatut arvot. Tämän ajatellaan johtuvan anturin lämmityksen aiheuttamasta verenkierron lisääntymisestä joka nostaa kudoksen pCO₂:ta n. 4,5%/°C (anaerobinen tekijä). Lämmitys myös kiihdyttää elävien epidermisolujen metaboliaa joka nostaa hiilidioksidin osapainetta n. 5 mmHg. (Eberhard 2007). Nykyiset mittarit ottavat huomioon anaerobisen tekijän vaikutuksen ja ilmoittavat tuloksen lämpötilakorjattuna 37 asteeseen.



Kuva 2: Tutkimuksessa mitattu unenaikainen tcCO₂-käyrä. Käyrästä nähdään nukahtamisvaiheessa ihohiilidioksidipitoisuuden nousu, tehollisen ventilaation (alkukohta merkitty) aiheuttama lasku ja ventilaation jälkeinen palautuminen unessa vallitsevalle tasolle.

Ihohiilidioksidimittauksen etuja ovat noninvasiivisuus ja hiilidioksiditasojen reaaliaikaisen seurannan mahdollisuus. Transkutaanisella hiilidioksidimittauksella saatujen hiilidioksidiarvojen on havaittu kuitenkin korreloivan hyvin suoraan valtimosta mitattujen arvojen kanssa (Janssens ym. 1998, Janssens ym. 2001). Mittausmenetelmää on yleisimmin käytetty vastasyntyneiden veren CO₂-pitoisuuden määrittämisessä mutta sittemmin se on otettu käyttöön myös aikuisilla mekaanisen ventilaation, bronkoskopian ja unitutkimusten yhteydessä (Eberhard 2007, Storre ym. 2011).

Ihohiilidioksidimittauksella voitaisiin ehkä saada tietoa autonomisen hermoston toiminnasta (Aittokallio 2009). Sympaattisen hermoston aktivaatio supistaa ihon pintaverisuonia adrenergisten α_1 -reseptorien välityksellä jolloin niiden läpi virtaavan veren määrä muuttuu. Tämä voidaan nähdä ihohiilidioksidipitoisuuden vähenemisenä. Vastaavasti sympaattisen aktiivisuuden väheneminen nukahtamisvaiheessa johtaa pintaverisuonten laajenemiseen jolloin ihohiilidioksidipitoisuus nousee.

Koska ihohiilidioksidimittaus antaa tietoa verisuonten toiminnasta, on sillä havaittu olevan diagnostista merkitystä sydän- ja verisuonisairauksien seulonnassa. Ihohiilidioksidikäyrien perusteella on voitu arvioida potilaan veren lipoproteiinijakaumaa sekä glykolysoituneen hemoglobiinin (GhbA1c) määrää verenkierrossa (Aittokallio ym. 2008).

Veren hiilidioksidipitoisuus säätelee verisuonten laajenemista vaikuttamalla endoteelisolujen typpioksidituotantoon (Fathi ym. 2011). Hiilihappoanhydraasi-entsyymi joka normaalisti säätelee veden ja hiilidioksidin reversiibeliä reaktiota hiilihapoksi ja edelleen vedyksi ja bikarbonaatiksi, voi hyväksyä substraatikseen bikarbonaatin ohella myös nitriittiä niiden rakenteellisen samankaltaisuuden vuoksi (Aamand ym. 2009). Tällöin hiilidioksidin määrän lisääntyminen johtaa myös typpioksidin määrän lisääntymiseen ja verisuonten vasodilataatioon.

3 TUTKIMUSMENETELMÄT

3.1 Tutkimusaineisto

Tutkimukseen rekrytoitiin kuusi vapaaehtoista 18–35 vuotiasta mieshenkilöä jotka oman kokemuksensa mukaan olivat ”hyviä nukkuja”. Tutkimukseen ei otettu henkilöitä jotka kärsivät jostakin nukkumiseen tai vireystilaan vaikuttavasta sairaudesta kuten uniapnea, unettomuus tai levottomat jalat-oireyhtymä. Mahdollinen depressio ja alavireisyys suljettiin pois GHQ-12-kyselykaavakkeen avulla. Tutkimukselle oli haettu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen lautakunnan hyväksyntä.

Unitutkimuksia edeltävänä vuorokautena tutkittavia ohjeistettiin nukkumaan mahdollisimman normaalisti. Heitä myös neuvottiin olemaan käyttämättä alkoholia kahtena edeltävänä vuorokautena ennen unitutkimusta. Myös ruokailun ja liikunnan määrä tuli pitää mahdollisimman tavanomaisina.

Tutkimukseen osallistuneet koehenkilöt nukkuivat kukin kolme yötä Unesta Oy:n unilaboratoriossa. Ensimmäinen yö toimi totutteluna nukkumiseen laboratorio-olosuhteissa. Tällä pyrittiin poistamaan nk. ensimmäisen yön vaikutus (first night effect). Toinen ja kolmas yö toimivat varsinaisina tutkimusöinä joista toisena koehenkilöiden systeemistä hiilidioksidipitoisuutta pyrittiin alentamaan naamariventilaatiolla ensimmäisen syvänunen jakson aikana. Tätä varten tutkittavat jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään: kolmelle tutkittavalle ventilaatio suoritettiin ensimmäisenä tutkimusyönä (toinen yö) ja lopuille kolmelle jälkimmäisenä tutkimusyönä (kolmas yö). Tutkittaville ei kerrottu kumpana yönä ventilaatio suoritettiin.

Koehenkilöitä ohjeistettiin saapumaan paikalle noin kolme tuntia ennen normaalia nukkumaanmeno aikaansa jotta tarvittavat iltatoimet (elektrodien asennus ja kalibrointi) saatiin suoritettua.

Iltatoimet

Ensimmäisenä iltana tutkittavat allekirjoittivat suostumuslomakkeen ja täyttivät GHQ-12-kaavakkeen jolla pyrittiin sulkemaan pois masennus/alavireisyys tutkittavilta. Tutkittavien oli tarkoitus jokaisena iltana katsoa 30 sanaa sisältävä diaesitys kolme kertaa peräkkäin ja jokaisen

kerran jälkeen heitä pyydetäisiin toistamaan niin monta sanaa esityksestä kuin he muistaisivat. Sama toistettaisiin yöllisen herätyksen aikana. Tästä jouduttiin kuitenkin luopumaan, sillä sen havaittiin vaikuttavan haitallisesti uudelleen-nukahtamiseen herätyksen jälkeen. Ensimmäisenä iltana ennen nukkumaanmenoa tutkittavat rauhoittuivat n. 30 minuutin ajan joko lukemalla kirjaa tai katsomalla televisiota. Tänä aikana saatiin mitattua heidän unenaikainen ventilaatiotasonsa servoventilaattorin Learn-toiminnolla. Lisäksi koehenkilöiden valveen aikainen ihohiilidioksiditaso voitiin määrittää.

Ensimmäisenä yönä (totutteluyö) tutkittavan annettiin nukkua valojen sammutuksen jälkeen ensimmäisen syvän unen jakson ajan hengityснаamari kasvoillaan ilman tehollista ventilaatiota (kaksoispaineventilaattorin paineet 7 / 5 cmH₂O). Tämän totuttelutilanteen jälkeen tutkittava herätettiin, naamari poistettiin ja häneltä kysyttiin subjektiivista unen kokemusta mittaavia kysymyksiä [Liite 1]. Totutteluyön tuloksia ei käytetty tutkimuksen analyyseissa vaan kysymysten tarkoitus oli tässä vaiheessa totuttaa koehenkilö tutkimusprotokollaan.

Toisena ja kolmantena yönä (1. ja 2. tutkimusyö) tutkittavat nukkuivat valojen sammuttamisen jälkeen hengityснаamari kasvoillaan ensimmäisen syvän unen jakson ajan. Kun unenaikainen hiilidioksiditaso vakiintui ja unitila oli stabiloitunut S3-S4-tasolle, aloitettiin ventilaatio. Ventilaatio oli yöstä ja satunnaistuksesta riippuen joko tehollista tai näennäistä. Tehollisessa ventilaatiossa ihohiilidioksiditasoa pyrittiin laskemaan joko aikaisemmin valvetilassa mitatulle tasolle tai vähintään 2/3. Esimerkiksi: jos tutkittavan ihohiilidioksidi nousi valveilta uneen vaipumisen myötä 5,0 kPa:sta 5,9 kPa:han, ventiloitiin tutkittavaa niin, että ihohiilidioksidi laski vähintään 5,3 kPa:han. Näennäisventilaatiossa jatkettiin jatkuvaa ylipaineventilaatiota (CPAP) ilman tehollista ventilaatiota, jolloin ihohiilidioksidi ei saanut oleellisesti muuttua (esimerkissä ihohiilidioksidi pysyy 5,9 kPa:n tasanteella). Mikäli ensimmäisenä tutkimusyönä tutkittava satunnaistettiin saamaan tehollista ventilaatiota, sai hän toisena tutkimusyönä näennäisventilaatiota. Vastaavasti ensimmäisenä tutkimusyönä näennäisventiloitu tutkittava sai tehollisen ventilaation toisena tutkimusyönä. Ventilaatiota jatkettiin vähintään 15 minuuttia jonka jälkeen tutkittava herätettiin käyttämällä asteittain kovenevaa äänisignaalia joka soitettiin nukkumishuoneeseen sijoitetun kaiuttimen kautta.

3.2 Mittausmenetelmät

3.2.1 Kyselykaavakkeet

Yöllisen herätyksen aikana täytetty kyselykaavake [Liite 1] sisälsi 11 kohtaa joilla pyrittiin saamaan tietoa koehenkilön subjektiivisesta unenkokemuksesta. Alun perin koejärjestelyyn kuuluneesta 30 sanan muistitehtävästä päätettiin luopua sillä sen havaittiin hidastavan uudelleen nukahtamista.

Myös yöllisestä OSLER-testistä luovuttiin samasta syystä. Tämä johtui suurelta osin siitä että valitut koehenkilöt olivat perusterveitä nuoria miehiä joilla ei ollut mitään unipainetta lisäävää sairautta. Näin ollen heräsi epäily, että testin suorittaminen johti vireystilan lisääntymiseen ja testi päättyi ilman että koehenkilö nukahti uudelleen testin aikana.

Kyselylomakkeeseen kuului myös Stanfordin uneliaisuusasteikko (Stanford Sleepiness scale) jota voidaan käyttää esimerkiksi päiväaikaisen väsymyksen arviointiin (Herscovitch ja Broughton 1981). Asteikon pisteytys on 0-7 jossa 0 merkitsee täysin virkeää ja sitä korkeammat pisteet matalampia vireystiloja.

GHQ-12-kyselykaavake (General Health Questionnaire) on ahdistuneisuuden ja masentuneisuuden mittaukseen käytetty testi joka korreloi varsin luotettavasti yksilön psyykkisen oireilun kanssa (Pevalin 2000).

3.2.2 Mittauslaitteisto

Tutkimuksessa käytettiin laajaa unipolygrafiaa jossa mitataan aivojen sähköistä toimintaa (EEG), silmänliikkeitä (EOG) ja lihasjännitystä leuan alta (EMG).

EEG:ssä pään alueelle sijoitettavilla antureilla mitattiin aivotoiminnan aiheuttamia sähköisten potentiaalien muutoksia. Silmänliikkeitä mittaavalla EOG:lla saadaan tietoa unen vaiheesta ja leuanalus-EMG:llä tutkitaan lihasten sähköistä tonusta ja sen muutoksia. Edellä mainittujen mittausten tuloksista muodostetaan hypnogrammi joka kuvaa univaiheiden ja unen syvyyden syklistä vaihtelua (unen arkkitehtuuria).

Laajan unipolygrafian aikana mitataan myös sydämen sähköistä toimintaa EKG:llä. Raajojen liikkeitä mitataan iholle säären etuosan m.tibialis anterior-lihasten päälle liimattavien EMG-anturien avulla. Hengityksen ilmapvirtausta mitattiin pneumotakografisesti naamariin liitettävän letkuston avulla. Hengitysliikkeet rekisteröitiin rintakehälle asetettavien venymäantureiden avulla. Valtimoveren hemoglobiinin happikyllästeisyyttä mitattiin sormioksimetrillä.

Laajaan unipolygrafiaan tavallisesti kuuluvien mittauslaitteiden lisäksi koehenkilöiden Ihohiilidioksiditasoa (tcCO₂) seurattiin rintakehälle asetettavien anturien avulla (TCM4, Radiometer, Kööpenhamina). Anturit kalibroitiin ennen mittauksia kalibrointikaasun avulla.

Hiilidioksidipitoisuuteen pyrittiin vaikuttamaan unen aikana ventiloimalla tutkittavia ResMedin tutkimuskäyttöön tarkoitettulla kaksoispaineventilaattorilla. Kaksoispaineventilaattorin ohjaukseen

tarkoitettun Kevlar-ohjelmiston avulla laitteen parametrejä oli mahdollista muuttaa valvomosta käsin. Käytännössä muutokset koskivat tavoitteellista minuuttiventilaatiota, koneen määräämää hengitystaajuutta ja painetuen säätämistä.

3.3 Datan analysointi

Univaiheet luokiteltiin kansainvälisen uniluokitusohjeen mukaisesti Somnologica®-unirekisteröintiohjelman avulla 30 sekunnin jaksoissa (epokeissa).

Syvänunen laatua kuvaamaan EEG-signaalista muodostettiin deltataajuusalueen (0-4 Hz) tehospektri. Tehoarvot määriteltiin kullekin 30 sekunnin epokille erikseen. Saadut arvot siirrettiin Microsoft Exceliin käsiteltäväksi jossa niistä suodatettiin pois virheelliset arvot manuaalisesti.

Yöllisen kyselyn tulokset siirrettiin Microsoft® Exceliin jossa niitä verrattiin Somnologicasta saatuihin, unen laatua kuvaaviin muuttujiin (esim. hidasalttouden määrä ennen herätystä, nukahtamislataenssi herätyksen jälkeen).

Tutkimus oli luonteeltaan kartoittava ja tämän vuoksi tilastollisten menetelmien käyttämistä tulosten arvioimiseen ei koettu tarpeelliseksi. Tutkimuksessa testattiin useita uusia mittaus- ja interventiomenetelmiä suhteellisen pienellä tutkittavien aineistolla.

4 TULOKSET

Taulukossa 1 esitetään tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden perustiedot. Lisäksi koehenkilöiden GHQ12-kyselystä saadut pisteet on myös ilmoitettu. Koehenkilöiden keski-ikä oli 28,6 vuotta (keskihajonta 3,7 vuotta). Koehenkilöiden keskimääräinen painoindeksi oli 23,9. Kaksi koehenkilöstä oli BMI:n perusteella lievästi ylipainoisia. Koehenkilöiden ylähengitysteiden tilavuus (kuollut tila) määritettiin ResMedin servoventilaattorin manuaalin taulukon mukaisesti jossa ainoana muuttujana oli koehenkilön pituus 5 cm:n tarkkuudella. Kuollut tila ilmoitettiin 10 ml:n tarkkuudella.

Taulukko 1: Perustietoa tutkittavista

Tutkittava	1	2	3	4	5	6	Keskiarvo	SD
GHQ12-pisteet	1	0	0	1	0	1		
Paino (kg)	62,0	73,5	80,0	91,0	73,0	73,0	75,4	9,6
Pituus (cm)	169,0	180,0	182,0	189,0	174,0	170,0	177,3	7,7
Kehon painoindeksi (kg/m²)	21,7	22,7	24,2	25,5	24,1	25,3	23,9	1,5
Ikä (v)	26,5	34,7	31,1	27,9	26,1	25,1	28,6	3,7
Ilmateiden Laskennallinen kuollut tila (ml)	90	110	110	130	100	90	105	15

Syväunenaikainen tehollinen ventilaatio onnistui ilman merkittävää muutosta EEG:n perusteella arvioidussa unitilassa (unitila säilyi S3:na tai S4:na) kolmen koehenkilön (koehenkilöt 2, 4 ja 5) kohdalla siten että transkutaanisesti mitattu hiilidioksiditaso laski lähelle valvetilaa vallinnutta tasoa. Koehenkilön 2 kohdalla ventilaation aikana oli yksi S2-unen jakso mutta tämän ei katsottu olevan merkittävä sillä sitä seurasi useampi jakso syvää unta.

Taulukko 2: Koehenkilöiden hiilidioksiditasot ennen nukkumaanmenoa, plateauun aikana ja ennen herätystä tehollisen ventilaation yönä. Lisäksi taulukossa on unen aiheuttama CO2-nousu ja ventiloimalla aikaansaatua CO2-lasku prosentteina valvetilan tasosta (Lights off).

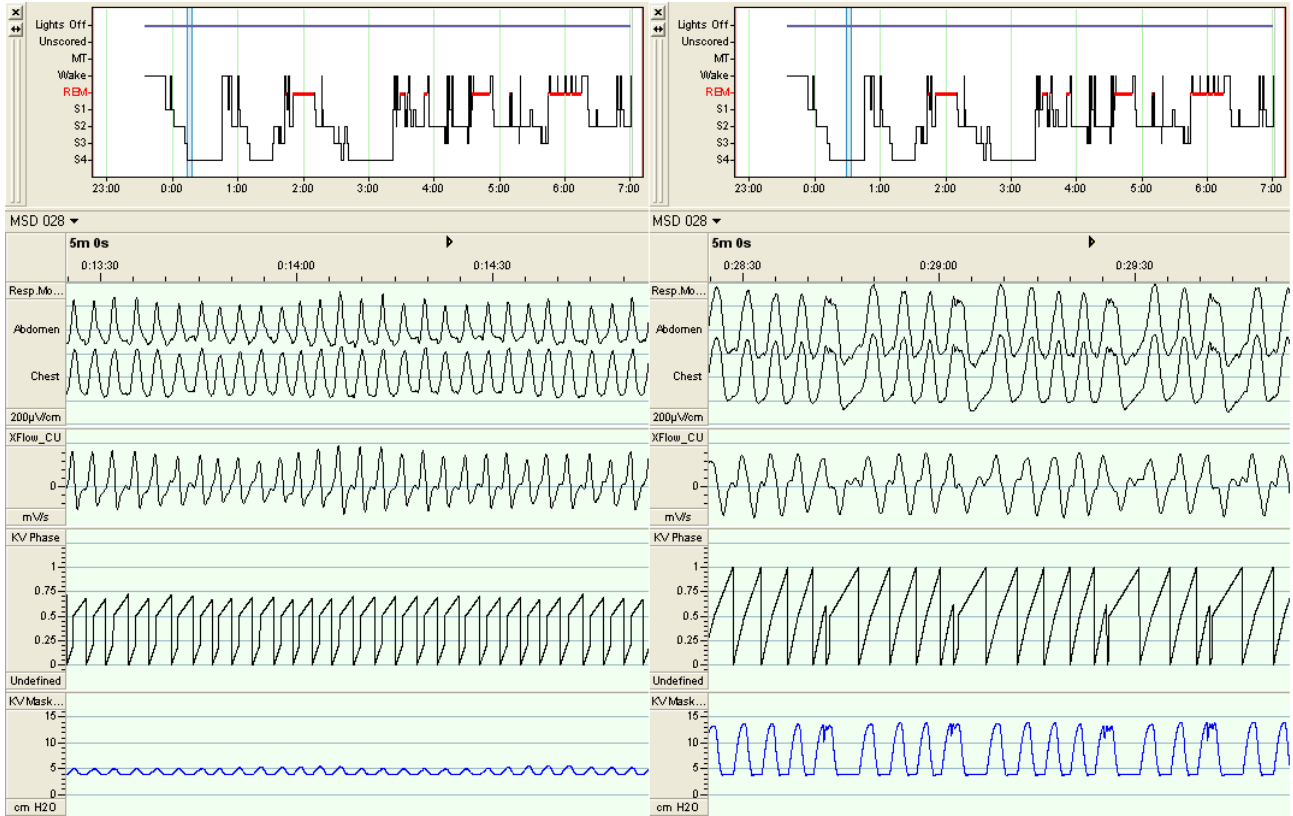
tcCO2-tasot					
Tutkittava	Lights off	Plateau	Ennen herätystä	CO2-nousu%	CO2-nousu% (vent)
2 klo	8,07 23:51:13	8,85 0:48:51	7,71 1:15:14	9,7	-4,5
4 klo	6,68 23:34:50	7,99 0:14:38	7,10 0:45:41	19,6	6,3
5 klo	8,09 23:10:14	8,55 23:35:34	8,16 0:21:04	5,7	0,9

Koehenkilöiden nukkumaanmenoajat vaihtelivat klo 22 – klo 24 välillä. Ensimmäisen yön vaikutus oli nähtävissä useimpien koehenkilöiden kohdalla pienenä unitehokkuutena. Tehokkuus kuitenkin parani seuraavaan yöhön mennessä jolloin arvot olivat lähempänä normaalia (Partanen ja Cheour 2006). Ventilaatiolla ei nähty olevan selkeää vaikutusta koehenkilöiden unitehoon (Taulukko 3).

Taulukko 3: Koehenkilöiden uniparametreja. Tehollinen ventiloitinyö kursivoitu.

Tutkittava	Yö	Lights off	Uniaika(min)	Uniteho (%)	%Wake	%REM	%S1	%S2	%S3	%S4
1	1	22:35:18	513,5	61,5	38,5	12,6	4,9	20,1	4,6	19,5
	2	21:50:48	559,5	56,0	44,0	11,3	3,8	22,3	3,5	15,2
	3	22:26:47	502,5	80,9	19,1	23,8	3,8	23,9	11,2	18,2
2	1	23:51:11	471,0	89,3	10,7	24,3	4,4	18,3	13,3	29,1
	2	23:18:10	492,5	76,4	23,6	20,8	4,4	16,4	9,4	25,4
	3	23:34:31	492,0	77,8	22,2	18,7	1,2	15,1	18,5	24,3
3	1	22:05:31	535,0	75,0	25,0	14,6	3,7	30,9	6,0	19,8
	2	22:20:03	550,5	83,5	16,5	18,7	5,3	36,1	8,5	14,9
	3	23:32:47	477,5	87,6	12,4	22,2	4,9	30,3	9,2	21,0
4	1	0:40:02	380,5	60,3	39,7	6,6	5,4	22,9	6,7	18,8
	2	23:34:49	446,5	87,3	12,7	17,2	6,7	36,2	5,8	21,4
	3	23:39:00	442,5	79,5	20,5	20,9	4,2	31,3	6,4	16,7
5	1	23:05:12	476,5	75,1	24,9	12,3	3,6	19,1	21,5	18,7
	2	23:08:39	472,5	89,1	10,9	21,5	5,8	57,6	15,8	18,4
	3	23:10:13	470,5	90,0	10,0	20,2	4,9	25,9	18,2	20,8
6	1	23:23:22	519,5	59,7	40,3	13,0	2,9	18,3	9,4	16,1
	2	23:15:42	530,0	81,8	18,2	18,2	3,9	25,2	15,8	18,8
	3	23:35:57	490,5	81,1	18,9	24,7	2,3	19,9	13,3	21,0

Kuvasta 3 nähdään tehollisen ventilaation vaikutus hengityskäyriin. Hengitysfrekvenssiä ja tavoiteventilaatiota (Target ventilation) nostamalla saatiin aikaan ilmiö, jossa koehenkilön hengitys ”siirtyi ventilaattorin hallintaan” (KV Phase). Tämä oli mahdollista ilman että koehenkilön uni tila häiriintyi.



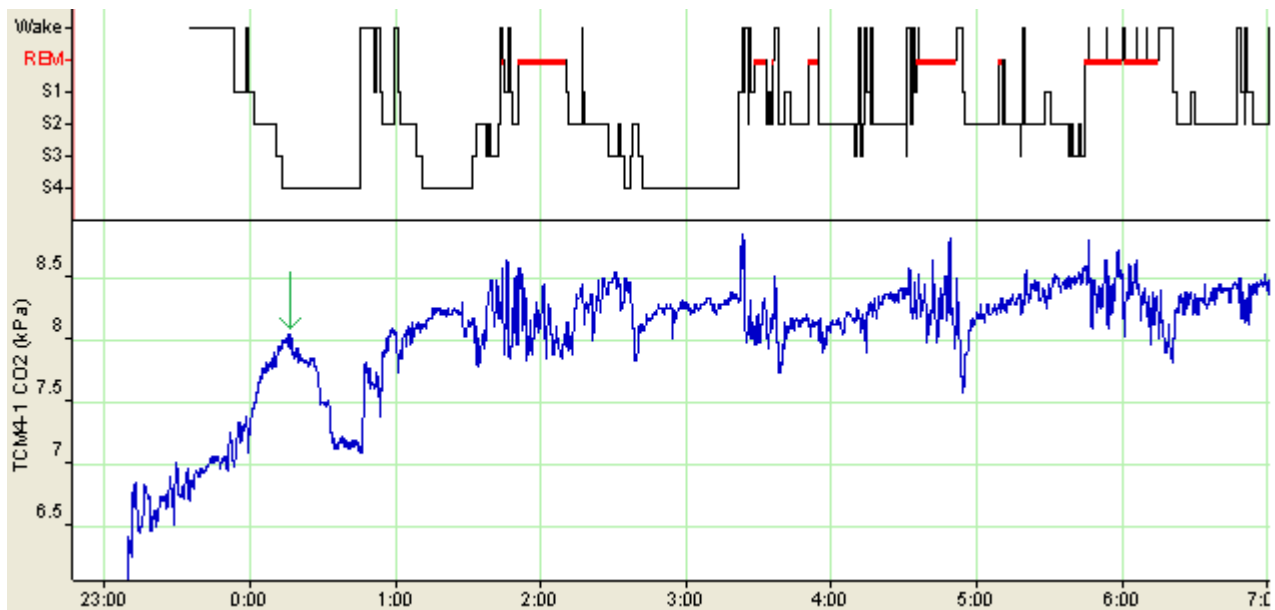
Kuva 3: 4.koehenkilön tehollisen ventilaatioyön hypnogrammi ja ventilaatiokäyrät ennen ventilaation aloitusta (vasen kuva) ja sen aikana (oikea kuva). Mikäli koehenkilö ei aloita hengityслиikettä ennen kuin käyrä saavuttaa lakipisteen (KV Phase = 1), kone aloittaa painetuen nostamisen (KV Mask).

Koehenkilöiden 2, 4 ja 5 subjektiivinen arvio ennen herätystä nukutun unen kestosta on kuvattu taulukossa 4. EEG:stä mitattu uniaika saatiin mittaamalla pisin syvänunenjakso (S3 tai S4) ennen herätystä. Yhden 30 sekunnin epokin mittaista kevyemmän unenjaksoa (S1 tai S2) tai heräämistä ei vielä katsottu syvänunenjaksoa keskeyttäväksi jos sitä ennen koehenkilö oli ollut syvässä unessa. Koehenkilö 5 ei yöllisen kyselyn perusteella kokenut olleensa unessa ennen äänimerkillä tapahtunutta herätystä.

Taulukko 4: Onnistuneesti ventiloitujen koehenkilöiden oma kokemus ennen herätystä nukutun unen määrästä suhteessa EEG-käyrästä laskettuun SWS-aikaan (Slow wave sleep) ja herätyksen jälkeen seuraavan syvänunenjakson alkamiseen kulunut aika. Tehollisen ventilaatioyön arvot lihavoitu/kursivoitu.

Tutkittava	2		4		5	
Tutkimusyö	1	2	1	2	1	2
SWS-aika (min)	37,5	36,5	35	24	19	47
Koettu uniaika (min)	20	27	20	45	30	15
SWS-latenssi (min:s)	05:30	01:00	15:00	16:30	18:00	05:30

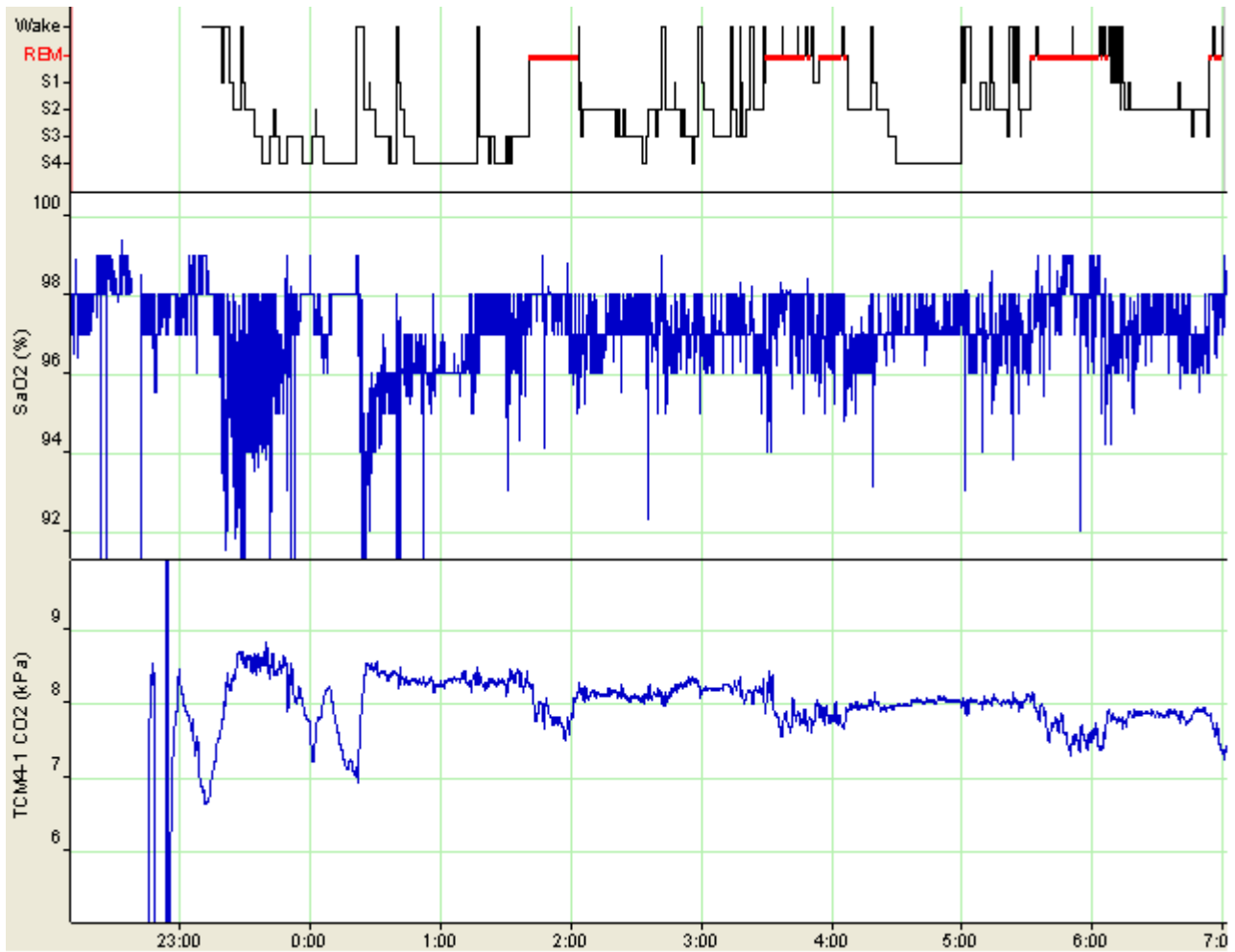
Tehollisena ventilaatioyönä herätyksen jälkeen tutkittavien hiilidioksiditasot nousivat jyrkästi lähelle ennen ventilaation aloittamista vallinnutta tasoa. Vertailuyönä tätä ei tapahtunut vaan hiilidioksiditasot laskivat lähelle valvetasoa. Kuvassa 4 on esitetty 4. koehenkilön hypnogrammi ja hiilidioksiditaso tehollisen ventilaation yönä.



Kuva 4: Koehenkilön 4 1.tutkimusyön (tehollinen ventilaatio) hypnogrammi ja ihohiilidioksidikäyrä. Nuolella on merkitty ventilaation aloitusajankohta.

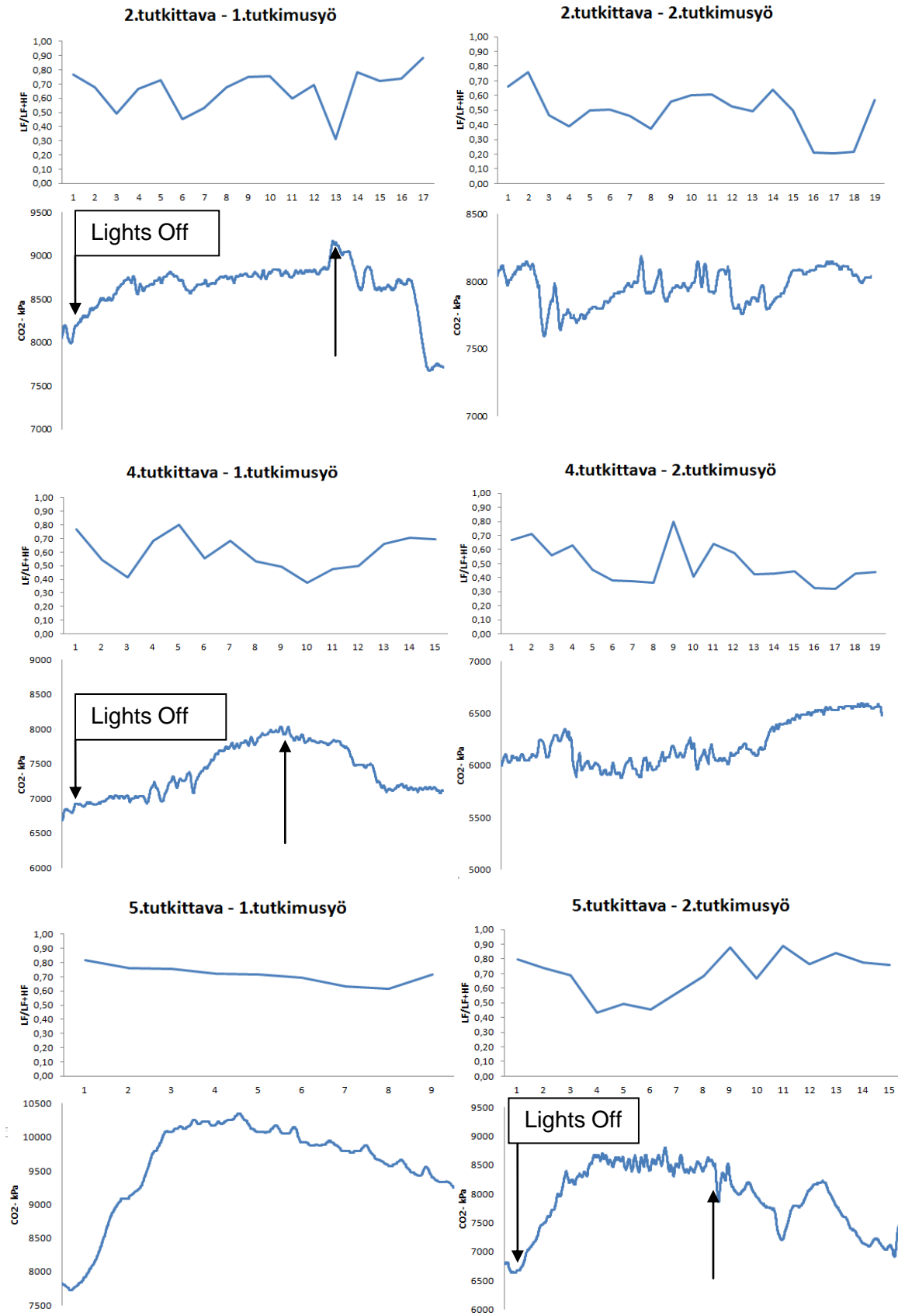
Onnistuneesti ventiloituilla koehenkilöillä CO₂-pitoisuus nousi ja happikyllästeisyys laski herätystä seuranneena aikana. Käyrältä arvioidut saturaatiomuutokset olivat koehenkilöille 2, 4 ja 5 vastaavasti keskimäärin 2%, 2% ja 6%. Happisaturaatio myös pysyi 1-2% alhaisemmalla tasolla n. 30 minuuttia tämän jälkeen kaikilla em. koehenkilöistä. Kuvassa 5 on esitetty 5.koehenkilön

happisaturaatiomuutos suhteessa muihin yön aikana mitattuihin arvoihin (EEG ja ihohiilidioksidipaine). Löydös sopii hengityksen ventilaation jälkeiseen inhibitioon.



Kuva 5: Koehenkilön 5 2.tutkimusyönä (tehollinen ventilaatio) mitattu hypnogrammi, happisaturaatiokäyrä ja ihohiilidioksidikäyrä. Tällä koehenkilöllä tehollisen ventilaation päättymisen jälkeen ihohiilidioksidi kohoaa unta vastaavalle tasolle. Siirtymä aiheuttaa tilapäisen notkahduksen valtimoveren happikylläisyydessä.

Kuvassa 6 nähdään kolmen onnistuneesti ventiloidun tutkittavan hiilidioksidikäyrät ja autonomisen hermoston toimintaa mittaava HRV-käyrä tutkimusöiden osalta. Tehollisen ventilaation yönä on merkitty valojen sammutusajankohta (Lights Off) sekä ventilaation aloitusajankohta.



Kuva 6: Tutkittavien hiilidioksidikäyrät ja HRV-käyrät (LF/LF+HF) mittauksen aloituksesta yölliseen herätykseen. Nuolella on merkitty tehollisen ventilaation öinä valojen sammutushetki (Lights Off) sekä ventilaation aloitusajankohta.

5 POHDINTA

Ihohiilidioksiditasojen laskeminen onnistui kolmella koehenkilöllä kuudesta (koehenkilöt 2,4 ja 5). Ensimmäisen koehenkilön kohdalla esiintyneet tekniset ongelmat laitteistojen kanssa estivät hiilidioksiditasojen seurannan jolloin ventiloinnin vaikutusta ei pystytty todentamaan. Tästä huolimatta ihohiilidioksiditasojen laskeminen näyttää olevan mahdollista servoventilaattorin avulla ilman että nukkuja häiriintyy. Syy unitilan häiriintymiseen ja heräämiseen ventilaation aikana johtuu luultavasti käyttäjän tottumattomuudesta ja hengitysrytmin yksilöllisyydestä. Tutkimuksessa toteuttu ventilaattori-interventio on hyvin samankaltainen uniapnean hoidossa käytettävän CPAP-laitehoidon kanssa. Osalla koehenkilöistä oli selviä vaikeuksia tottua naamarin kanssa nukkumiseen ja hengittämiseen. Ongelmat kuitenkin lievenivät osittain tai poistuivat totutteluyön ansiosta. Vaikka uniteho jäikin viitearvoja alhaisemmaksi lähes kaikkina nukuttuina öinä, syvän unen osuus (S3 ja S4) nukutusta unesta oli korkea (keskimäärin 19,9%, SD 3,6%) (Partanen ja Cheour 2006).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli myös selvittää kehon hiilidioksidipitoisuuden vaikutusta unen laatuun vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Tutkimushypoteesina oli että hiilidioksiditason laskeminen valvetilaa vastaavalle tasolle voisi saada aikaan koehenkilöillä subjektiivisen unettomuustilan (Sleep state misperception). Onnistuneesti ventiloiduilla koehenkilöillä tästä ei kuitenkaan saatu viitteitä. Ihohiilidioksidipitoisuuden laskulla ei myöskään nähty olevan selvää vaikutusta autonomisen hermoston toimintaan unen aikana (kuva 6). HRV-analyysi on kuitenkin häiriöaltis mittaussuunnitelma joka perustuu sydämen sykevariaation muutostaajuuden seurantaan ja siten esimerkiksi unenaikainen liikehdintä voi vääristää mittaustuloksia.

Tutkimukset suoritettiin uni- ja hengitysklinikka Unestan unilaboratoriossa. Mittauksien teknisestä toteutuksesta (elektrodien asennus, mittauksen valvonta) vastasi klinikan henkilökunta. Rekisteröintien univaiheiden luokituksen suoritti yksi henkilö. Tällöin luokittelijoiden välillä olevat näkemyserot eivät vaikuttaneet luokitteluun. Normaalisti univaiheluokituksia tehdessä erot luokittelijoiden välillä ovat 80-90% (Partanen ja Cheour 2006).

Sekä valve- että unitilassa kehon hiilidioksiditaso on tärkein hengitystä säätelevä kemiallinen tekijä. Uneen vaivuttaessa kemoreseptorien herkkyys hiilidioksidille alenee. Tämä mahdollistaa hengityksen taajuuden ja amplitudin pienemisen jolloin kehon hiilidioksiditaso kohoaa. Tilanteessa

jossa hiilidioksiditasoja lasketaan keinotekoisesti unen aikana, hengityksen stimulaatio vähenee entisestään. Pelkkä unesta havahtuminen ilman motorista ponnistelua ei välttämättä ole riittävä kumoamaan nukahtamisen yhteydessä tapahtuneita muutoksia hiilidioksidiherkkyudessa. Tällöin herätyksen yhteydessä hengitys ei stimuloidu riittävästi. Tämä saattaa selittää tehollisen ventilaation jälkeisen hiilidioksiditason nousun.

Tutkimuksen perusteella pelkällä ihohiilidioksiditasolla ei näyttäisi olevan vaikutusta autonomisen hermoston toimintaan tai sitä kautta unen laatuun. Tutkimuksen pieni otoskoko kuitenkin estää lopullisten tulkintojen tekemisen. Autonomisen hermoston toiminnan mittarina ihohiilidioksidipitoisuus voisi olla kuitenkin käyttökelpoinen sen ihon pintaverisuonten supistustilaa mittaavan ominaisuuden ansiosta (Aittokallio 2009). Autonomisen hermoston toiminnalla voi olla merkittävä vaikutus unen laadun ja virkistävyyskannalta ja ihohiilidioksidimittauksen avulla voisi olla mahdollista saada reaaliaikaista tietoa niin potilaan hengitysfunktiosta kuin elimistön sympatovagaalisesta tilasta. Transkutaanisen hiilidioksidimittauksen käyttö unitutkimusten yhteydessä on näin ollen perusteltua.

Tutkimusmenetelmänä transkutaaninen ihohiilidioksidimittaus vaatii kuitenkin kehittämistä, sillä kaikkia siihen vaikuttavia tekijöitä ei vielä tunneta tarpeeksi tarkasti. Esimerkiksi iän ja sukupuolen vaikutus yölliseen ihohiilidioksiditasoon tunnetaan huonosti. Myös tietyt sairaudet kuten kilpirauhasen vajaatoiminta tai diabetes voivat vaikuttaa ihohiilidioksidipitoisuuteen (Virkki 2008).

Tutkimukseen valitut koehenkilöt olivat iältään 25-35 vuotiaita perusterveitä aikuisia. Tutkimukseen otettiin vain miehiä jolloin sukupuolen ja kuukautiskierron sekoittava vaikutus unen laatuun voitiin sulkea pois. Estrogeenillä on myös verisuonia laajentava vaikutus (Boron ja Boulpaep cop. 2009) joten sillä on vaikutusta mitattuihin ihohiilidioksidiarvoihin. On huomioitava että kaksi koehenkilöstä (4 ja 6) olivat painoindeksin perusteella lievästi ylipainoisia (BMI yli 25). Tällä voi olla merkitystä nukkumisen kannalta sillä rasvakudoksen kerääntyminen kaulan alueelle voi aiheuttaa unenaikaisia hengityskatkoksia ja uniapneaa. Unenaikaiset hengityshäiriöt aiheuttavat myös hypoksiaa ja hyperkapniaa joka heijastuu mitattuihin ihohiilidioksidiarvoihin. Ylipaino (Poirier ym. 2006) ja uniapnea (Mookadam ym. 2008) lisäävät riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin ja tyypin II diabetekseen. BMI ei kuitenkaan ole täysin luotettava lievän ylipainon toteamisessa sillä koehenkilön runsas lihaskudos voi vääristää tulosta ylöspäin.

Tutkimuksen toteutustapaa kehitettiin tutkimussuunnitelman puitteissa. Illalla ennen nukkumaanmenoa ja yöllisen herätyksen aikana suoritettun sanakyselyn havaittiin vireyttävän nukkujaa liiaksi. Samoin herätyksen aikana suoritettu OSLER-testi loppui ensimmäisellä koehenkilöllä testin automaattiseen päättymiseen jolloin nukahtamisviiveen arviointi ei ollut

mielekäästä. Koehenkilöillä ei ollut todettavissa mitään voimakasta väsymystä lisäävää sairautta (esim. obstruktiivinen uniapnea) joten hereillä pysyminen tarpeen vaatiessa ei kyseisillä henkilöillä ole ylivoimaista. Näin ollen OSLER-testin vaatima tarkkaavaisuus aiheutti liiallisen vireystilan nousun ja unipaineen madaltumisen. Tämän johdosta sanakysely ja OSLER-testi jätettiin suorittamatta viiden muun koehenkilön kohdalla.

Tutkimus oli luonteeltaan kokeellinen pilotti-tutkimus jonka otoskoko oli riittämätön tilastollisesti merkittävien ryhmätasoisien analyysien tekemiseen. Tarkoituksena oli saada alustavaa tietoa kaksoispaineventilaation vaikutusmahdollisuuksista ihohiilidioksidipitoisuuteen ja autonomisen hermoston toimintaan. Unenaikaisena interventiona naamariventilaatio voi olla terveen koehenkilön unenlaatua heikentävä tekijä. Lisäksi tavoitteellisen ventilaatiomäärän muutokset voivat destabiloida unitilaa ja aiheuttaa heräämisiä. Lievä unideprivaatio voi olla selittävänä tekijänä onnistuneesti ventiloitujen koehenkilöiden kohdalla. Unitehokkuus jäi alhaiseksi (taulukko 3) useimmilla koehenkilöillä (totutteluyön keskiarvo: 70,2%). Keskimäärin unitehokkuus kuitenkin parani jälkimmäisinä öinä. Ventilaation laadulla (tehollinen/lume) ei nähty olevan vaikutusta nukkujan unitehoon (taulukko 3).

Tutkimus antoi arvokasta eri tutkimus- ja interventiomenetelmien soveltuvuudesta unenaikaisen hengityksen kokeelliseen muuttamiseen. Mielenkiintoisia satunnaislöydöksiä olivat myös ihohiilidioksitason nousu ja happikylläisyyden lasku onnistuneesti ventiloituilla koehenkilöillä. Tutkimustulokset ja käytännöt havainnot auttavat oleellisella tavalla suunnittelemaan jatkotutkimuksia kyseisillä menetelmillä.

LÄHTEET

Aamand R, Dalsgaard T, Jensen FB, Simonsen U, Roepstorff A ja Fago A. Generation of nitric oxide from nitrite by carbonic anhydrase: a possible link between metabolic activity and vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [verkkolehti] 2009;297:H2068-74:Dec [siteerattu 20091125].

Aittokallio J, Polo O, Hiissa J, ym. Overnight variability in transcutaneous carbon dioxide predicts vascular impairment in women. *Exp Physiol* 2008;93:880-91.

Aittokallio J. Nocturnal transcutaneous carbon dioxide and early changes in atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *Annales Universitatis Turkuensis, Ser. D, Medica – Odontologica* 2009.

American Academy of Sleep Medicine. The International Classification Of Sleep Disorders, Revised 2001.

Anch AM, Salamy JG, McCoy GF ja Somerset JS. Behaviorally signalled awakenings in relationship to duration of alpha activity. *Psychophysiology* 1982;19:528-30.

Bonnet MH ja Arand DL. Physiological activation in patients with Sleep State Misperception. *Psychosom Med* 1997;59:533-40.

Boron WF ja Boulpaep EL. Medical physiology : a cellular and molecular approach. 2. ed. painos. Philadelphia (Pa.): Saunders Elsevier cop. 2009.

Campbell SS ja Webb WB. The perception of wakefulness within sleep. *Sleep* 1981;4:177-83.

Daroff RB ja Bradley WG. Bradley's neurology in clinical practice. 6. ed. painos. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders cop. 2012.

Eberhard P. The design, use, and results of transcutaneous carbon dioxide analysis: current and future directions. *Anesth Analg* [verkkolehti] 2007;105:S48-52:Dec [siteerattu 20071130].

Edinger JD ja Krystal AD. Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity?. *Sleep Med Rev* 2003;7:203-14.

Fathi AR, Yang C, Bakhtian KD, Qi M, Lonser RR ja Pluta RM. Carbon dioxide influence on nitric oxide production in endothelial cells and astrocytes: cellular mechanisms. *Brain Res [verkkolehti]* 2011;1386:50-7:Apr 22 [siteerattu 20110408].

Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Bixler EO, ym. Sleep misperception and chronic insomnia in the general population: role of objective sleep duration and psychological profiles. *Psychosom Med [verkkolehti]* 2011;73:88-97:Jan [siteerattu 20110105].

Herscovitch J ja Broughton R. Sensitivity of the stanford sleepiness scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. *Sleep* 1981;4:83-91.

Hyypä MT ja Kronholm E. Uni ja vire. Turku: Kansaneläkelaitos 1998.

Janssens JP, Howarth-Frey C, Chevrolet JC, Abajo B ja Rochat T. Transcutaneous PCO₂ to monitor noninvasive mechanical ventilation in adults: assessment of a new transcutaneous PCO₂ device. *Chest* 1998;113:768-73.

Janssens JP, Perrin E, Bennani I, de Muralt B, Titelion V ja Picaud C. Is continuous transcutaneous monitoring of PCO₂ (TcPCO₂) over 8 h reliable in adults?. *Respir Med* 2001;95:331-5.

Jilek C, Krenn M, Sebah D, ym. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *European Journal of Heart Failure* 2011;13:68-75.

Kaartinen J, Polo O, Sallinen M, Lyytinen H. A Behavioral and electrophysiological assessment of activity states defined by using the Static Charge Sensitive Bed (SCSB) Method. *Sleep and Hypnosis* 2003 5:3.

Käypä hoito. Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla) 2010; Saatavilla: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/naytaartikkeli/tunnus/hoi50088>. Siteerattu 19.3.2013

Mercer JD, Bootzin RR ja Lack LC. Insomniacs' perception of wake instead of sleep. *Sleep* 2002;25:564-71.

Mookadam F, Calvin AD ja Somers VK. Prevalence and management of central sleep apnea in heart failure patients. *Current Heart Failure Reports* 2008;5:233-7.

Parrino L, Milioli G, De Paolis F, Grassi A ja Terzano MG. Paradoxical insomnia: the role of CAP and arousals in sleep misperception. *Sleep Med [verkkolehti]* 2009;10:1139-45:Dec [siteerattu 20091116].

Partanen J ja Cheour M. *Klininen neurofysiologia*. Helsinki: Duodecim 2006.

Pevalin DJ. Multiple applications of the GHQ-12 in a general population sample: an investigation of long-term retest effects. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000;35:508-12.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, ym. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2006;26:968-76.

Saaresranta T, Anttalainen U, Polo O. Kaksoispaineventilaatio kroonisessa ventilaatiovajauksessa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2011; 127(17): 1797-807.

Storre JH, Magnet FS, Dreher M ja Windisch W. Transcutaneous monitoring as a replacement for arterial PCO₂ monitoring during nocturnal non-invasive ventilation. *Respir Med [verkkolehti]* 2011;105:143-50:Jan [siteerattu 20101214].

Liite 1

Kyselykaavake yölliseen herätykseen

- 1) Olitko unessa ennen herättämistä? (Kyllä/Ei)
- 2) Näitkö unta?(Kyllä/Ei)
- 3) Kuinka kauan arvelet nukkuneesi? (min) (Jos henkilö kertoo ettei hän ole nukkunut, niin tiedustellaan kauanko hän on mielestään maannut sängyssä.) (min)
- 4) Kuinka nopeasti arvelet nukahtaneesi käytyäsi nukkumaan? (min)
- 5) Montako kertaa olet heräillyt ennen herättämistä vai oletko nukkunut heräämättä? (kpl)
- 6) Oletko nukkunut hyvin? (Kyllä/Ei)
- 7) Kuinka väsynyt/levännyt olet juuri nyt? (0-10, 0 = hyvin väsynyt, 10 = hyvin pirteä)
- 8) Kuinka stressaantunut olet juuri nyt? (0-10, 0 = todella rentoutunut, 10 = todella stressaantunut)
- 9) Miten virkeäksi / hereillä olevaksi koet olosi juuri nyt? (Stanford Sleepiness scale)
- 10) Muistitehtävä (Luettele illalla näytetyistä 30 sanasta niin monta kuin muistat. Tätä on harjoiteltu illalla kolme kertaa perätyste ja kirjattu muistettujen sanojen lukumäärä jokaisen näyttökerran jälkeen)

Stanford Sleepiness Scale

Uneliaisuuden aste	Asteikko
Aktiivinen, valpas, täysin hereillä.	1
Toimintakyky korkealla tasolla mutta ei täysin; pystyy keskittymään.	2
Hereillä mutta rentoutunut; kykenee vastaamaan mutta ei täysin valpas.	3
Hieman sumea, periksi antanut	4
Sumea; kiinnostus hereillä pysymiseen vähentynyt; toiminta hidastunut.	5
Unelias, sekava, kamppailee väsymystä vastaan; makaa mielummin.	6
Ei kamppaile väsymystä vastaan; nukahtaa pian; unenkaltaisia ajatuksia.	7
Nukahtanut	X